



Взаємодія лікарських засобів у практиці лікаря-анестезіолога

Відомо, що пацієнти відділення інтенсивної терапії (ВІТ) найбільш схильні до розвитку ускладнень терапії, зокрема й унаслідок взаємодії лікарських засобів. Оскільки таким хворим зазвичай призначають величезну кількість ліків, то ймовірність їхньої небажаної взаємодії висока. Іншими факторами розвитку ускладнень лікарської терапії є тяжкість основного захворювання, розвиток поліорганної недостатності, вік хворого (дитячий або старечий), кількість препаратів і тривалість перебування у ВІТ.

На сьогодні лікарям-анестезіологам, що працюють у ВІТ, так само, як і лікарям будь-яких інших спеціальностей, бракує знань у галузі клінічної фармакології, зокрема щодо питань взаємодії лікарських засобів. Знаючи про те, якою може бути взаємодія між препаратами, лікар може убезпечити себе та пацієнта від небажаних ефектів і призначити безпечно й оптимальне лікування хворому, що перебуває у ВІТ.

Визначення

Взаємодія лікарських засобів – це зміна фармакологічної дії (або її сили) одного препарату при одночасному призначенні іншого. Дія препарату при цьому може або посилюватися, або послаблюватися, може з'являтися токсичність одного або обох препаратів.

Ліки-об'єкт – це препарат, який змінює дію. Ліки-фактор – препарат, після призначення якого змінилася дія об'єкта.

Механізмів взаємодії лікарських засобів дуже багато. Існують два основні типи взаємодій: фармакокінетична та фармакодинамічна.

Фармакокінетична взаємодія – зміна однієї або кількох характеристик об'єкта: всмоктування, розподілу, метаболізму або екскреції. Ці типи взаємодії зазвичай визначаються такими параметрами: концентрація в сироватці, час напівжиття, зв'язування з білками, кількість у крові вільного препарату, швидкість і кількість екскреції препарату.

Фармакодинамічна взаємодія – це зміна реакції організму хворого на об'єкт. Синергізм або антагонізм двох лікарських засобів – ось причина такого роду взаємодій.

ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ ВЗАЄМОДІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Зміни всмоктування лікарських засобів

На всмоктування лікарських засобів можуть впливати численні фактори.

- Зміни з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і його вмісту – зміни обсягу, складу, в'язкості й осмотичного тиску.
- Фізико-хімічні взаємодії в ШКТ – формування комплексних сполук або хелатів.
- Зміни проникності слизової оболонки й активного транспорту, наприклад, неоміцин і колхіцин токсично впливають на слизову оболонку кишечника, що призводить до погіршення всмоктування дигоксину, препаратів заліза, фолатів і вітаміну B_{12} .
- Зміни кровотоку через ШКТ. Лікарські препарати можуть змінювати кровотік через внутрішні органи (як правило, вони його знижують).
- Зміни метаболізму в системі ворітної вени, пресистемного метаболізму в печінці або слизовій оболонці кишки; зміни в результаті переробки лікарського препарату кишковою флорою; зміни фракції препарату в системному кровотоці до і після проходження через печінку.
- Зміни рН рідин ШКТ зазвичай впливають на швидкість абсорбції, але не на загальну кількість препарату, що потрапив у кров.
- Зміни швидкості випорожнення шлунка – більшість препаратів погано всмоктується в шлунку, тому уповільнення евакуації вмісту зі шлунка може певним чином впливати на швидкість всмоктування.
- Зміни моторики ШКТ можуть впливати як на швидкість абсорбції, так і на кількість препарату, що потрапив у кров. Посилення моторики, як правило, призводить до збільшення швидкості всмоктування, але це не поширюється на кінцеву кількість препарату, що потрапив у кров. Дуже різке посилення моторики, приміром, при проносах і призначенні лікарських засобів, які важко всмоктуються, може істотно знизити як швидкість всмоктування, так і концентрацію препарату у крові. Уповільнення моторики знижує швидкість всмоктування і не впливає на кількість препарату, що потрапив у кров.



Лікарська взаємодія, що змінює всмоктування лікарських засобів, зазвичай не призводить до клінічно значущих побічних або токсичних дій, проте зрідка впливає на фармакокінетичні параметри. Можливість виникнення клінічно значущих ефектів зростає, якщо препарат має короткий період напівжиття або для реалізації його терапевтичної активності потрібне швидке досягнення пікової концентрації в плазмі. Так відбувається, скажімо, при застосуванні анальгетиків і снодійних засобів. Препарати з довгим часом напівжиття зазвичай ніяк не змінюють своїх властивостей при змінах всмоктування, поки не буде значно змінена біодоступність. Істотне зниження біодоступності може спричинити клінічно значущі зміни внаслідок втрати концентрації препарату.

Зміни абсорбції можуть бути викликані зв'язуванням препарату в просвіті кишки, прискоренням або уповільненням перистальтики та зміною рН вмісту кишки. Зв'язування препаратів у просвіті кишки може відбуватися тоді, коли препарат приймають разом з іншими лікарськими засобами, що мають здатність інактивувати будь-які сполуки, зокрема з активованим вугіллям та антацидами, оскільки ці речовини мають велику площу поверхні й обволікають стінку кишки. Антациди, які достатньо часто призначають пацієнтам ВІТ, можуть істотно впливати на інші препарати, що дають пацієнтові. Вони утворюють з лікарськими речовинами нерозчинні комплекси або хелати. Один із прикладів такого роду взаємодії: тетрациклін зв'язується з безліччю агентів, у тому числі з будь-якою їжею, антацидами, які містять алюміній, кальцій, цинк або магній, солями вісмуту, заліза та всіма дво- і тривалентними катіонами, утворюючи нерозчинні хелати. Як відомо, активоване вугілля спеціально призначають при передозуванні лікарськими засобами. Іонообмінні смоли, скажімо, холестирамін і холестипол, можуть впливати на всмоктування найрізноманітніших лікарських препаратів: антикоагулянтів, дигоксину, тіазидових діуретиків, гормонів щитовидної залози та жиророзчинних вітамінів, внаслідок чого їхня концентрація в крові може істотно знизитися.

Цих видів взаємодії можна уникнути, якщо між прийомом лікарських препаратів зробити проміжок не менше 4 годин. Нещодавно проведене дослідження показало, що біодоступність левофлосацину суттєво знижується, якщо його приймати одночасно з сукральфатом. Якщо між прийомом цих препаратів минають 2 години, то спостерігається тільки невелике зниження абсорбції.

Не можна забувати про здатність їжі, в тому числі сумішей для ентерального харчування, викликати взаємодії та знижувати абсорбцію. Дослідження, проведене на добровольцях, в якому вивчалася дія звичайної їжі на біодоступність фенітоїну, показало, що при прийомі цього препарату під час їди його абсорбція знижується

практично вдвічі, особливо якщо в їжі було багато м'яса. Зниження абсорбції препарату-об'єкта внаслідок дії іншого препарату або їжі може вплинути на абсорбцію, зв'язування або призвести до утворення хелатів. Зміни моторики ШКТ можуть зумовлювати або прискорення, або уповільнення всмоктування ліків, проте рідко впливають на кількість препарату, що всмоктався. У більшості випадків зміни моторики не викликають клінічно значущих взаємодій. Поділ часу прийому препаратів, як правило, не дає змогу запобігти системній взаємодії. Збільшення швидкості випорожнення шлунка переважно збільшує швидкість всмоктування препаратів, оскільки ліки швидше досягають великої поверхні всмоктування в тонкій кишці. Загальна біодоступність зазвичай не змінюється. Для прикладу: рівень циклоsporину в плазмі зростає приблизно на 30%, коли його приймають разом із метоклопрамідом, оскільки метоклопрамід – це прокінетик, який прискорює спорожнення шлунка. Зворотна дія спостерігається, якщо одночасно приймають важкорозчинні препарати та прокінетики. Так, біодоступність повільно розчинного дигоксину знижується на 20% у разі його одночасного прийому з метоклопрамідом.

Якщо моторика травного каналу ще більше прискорюється, то препарати проходять по ньому так швидко, що може настати різке зниження їх всмоктування та біодоступності. Моторику ШКТ можуть посилювати метоклопрамід, електrolіти розчини багатоатомних спиртів, цизаприд (мотиліум) та еритроміцин. Протилежна дія – подовження часу спорожнення шлунка – призведе до уповільнення всмоктування більшості ентеральних препаратів. Прикладом препаратів, що можуть викликати подібний ефект, є антихолінергічні речовини та наркотичні анальгетики. Ступінь всмоктування може змінюватися при змінах моторики в тому випадку, якщо препарат погано всмоктується та погано розчиняється у рідинах, що містяться в ШКТ. У цьому разі уповільнення моторики може призвести до того, що препарат сильніше розчиняється і досягає місця всмоктування (тонкої кишки) в розчиненому вигляді, що підвищує його біодоступність.

Зміни нормальної кислотності шлунка при використанні антацидів, антагоністів гістамінових рецепторів другого типу, блокаторів протонної помпи та сукральфата також можуть впливати на біодоступність лікарських препаратів, оскільки це змінює їхню розчинність у шлунковому вмісті. Деякі ліки, приміром кетоконазол, практично не всмоктуються (90% препарату), якщо приймаються разом із циметидином. На противагу цьому, збільшення рН шлункового вмісту при прийомі антацидів підвищує всмоктування глибутиду приблизно на 25%. Препарати у формі кишковорозчинних таблеток можуть всмоктуватися швидше, коли рН шлункового вмісту збільшується, оскільки розчинення оболонки в такому середовищі



настає швидше, до того, як препарат досягає тонкої кишки. Знову ж таки, виникнення взаємодій цього виду можна уникнути, якщо призначати такі препарати з інтервалом у 2 години.

Зміни бактеріальної флори, що виникають під впливом антибіотиків, можуть впливати на всмоктування деяких лікарських засобів, які не повністю всмоктуються в тонкій кишці, або препаратів, які після всмоктування секретуються назад у тонку кишку. Так, наприклад, можуть взаємодіяти оральні контрацептиви й антибіотики. Внаслідок цього може знижуватися концентрація естрогену, тому що зменшується кількість бактерій, необхідних для кишково-печінкової циркуляції естрогенів. Зниження бактеріального синтезу вітаміну К при використанні деяких антибіотиків також зменшує протикоагулянтну активність варфарину.

Зміни біодоступності препаратів, що призначаються парентерально, особливо важливі, якщо мова йде про пацієнта ВІТ. Зміни концентрації препаратів, що вводяться внутрішньовенно, зазвичай трапляються при несумісності лікарських засобів, зокрема при створенні нерозчинного осаду або втраті активності лікарської речовини в розчині для ін'єкції, яку ще навіть не ввели пацієнтові.

Один із добре відомих феноменів – це формування кальцієво-фосфатних преципітатів. Змішування гепарину й антибіотиків із групи аміноглікозидів призводить до формування преципітатів, так само, як і при змішуванні допаміну й амфотерицину В. Більшість антибіотиків та інших препаратів для внутрішньовенного введення починає руйнуватися в присутності інших лікарських засобів, оскільки змінюється рН розчину або виникають інші хімічні зміни. У пацієнтів ВІТ можуть спостерігатися зміни всмоктування препаратів, що вводяться внутрішньом'язово, підшкірно, місцево та ректально через гемодинамічні зрушення і зміни нормального кровотоку.

Зміни розподілу

Після того, як ліки всмокталися, вони повинні дістатися до рецепторів-мішеней в органах і тканинах. Безліч препаратів мають високу спорідненість із білками. Якщо це препарати-кислоти, то вони зв'язуються з альбуміном плазми, а якщо це речовини-луги, то вони в основному будуть зв'язуватися з кислим глікопротеїном α -1. Розрив зв'язку з білками відбувається в тому разі, якщо в крові виявляється препарат, який має вищу спорідненість із білками. Такий препарат витіснить із білка свого конкурента, якому притаманна менша спорідненість з білками. Цей вид взаємодії лікарських засобів призводить до збільшення вільної або активної фракції того препарату, який гірше зв'язується з білками, тим самим посилюючи його дію. Можливість розвитку взаємодії з негативним ефектом збільшується, коли один із препаратів має невеликий об'єм роз-

поділу, низьку терапевтичну дозу або починає швидко діяти. Чим менший об'єм розподілу препарату, тим більше підвищення його концентрації в плазмі. Ця взаємодія, як правило, короткочасна, оскільки препарат швидко піддається метаболізму й екскреції. Особливо важливо, якщо така взаємодія впливає на ферменти. Як приклад можна навести взаємодію варфарину та фенілбутазону, при якій фенілбутазон витісняє варфарин з білка й інгібує метаболізм більш потужного S-ізомеру варфарину, що призводить до подовження протромбінового часу та підвищує ризик клінічно значущої кровотечі. Серед препаратів, які мають дуже високу спорідненість із білками, можна назвати фенітоїн (90%), толбутамід (96%) і варфарин (99%). Препарати, здатні витіснити їх із білків, – це сульфаніламід, аспірин і фенілбутазон. У ВІТ ці взаємодії з терапевтичною метою використовуються, зокрема, для зниження кардіотоксичності трициклічних антидепресантів за допомогою бікарбонату натрію, оскільки це змінює розподіл таких препаратів.

Зміни метаболізму

Метаболізм, або біотрансформація лікарського препарату, часто зумовлює перетворення жиророзчинних речовин у більш полярні та водорозчинні. Ці метаболіти менш біологічно активні, а біотрансформація полегшує їх екскрецію з сечею або жовчю. Метаболізм може відбуватися не тільки в печінці, але й у стінці кишки, нирках і легенях. Деякі речовини після біотрансформації стають активнішими, ніж до неї. Отже, якщо взаємодія призводить до прискорення метаболізму ліків-об'єкта, то, найімовірніше, зменшиться час біологічної дії препарату, однак, якщо активними є саме метаболіти препарату, точно така ж взаємодія може викликати посилення його дії. Більшість процесів біотрансформації відбувається в мікросомах печінки і є несинтетичними реакціями, приміром окислення, відновлення та гідроліз. Деякі немікросомальні печінкові ферменти, скажімо, алкоголь- і альдегіддегідрогенази, моноамін- і діаміноксидази та велика кількість естераз і амідаз також беруть важливу участь у біотрансформації. Тому ймовірність виникнення та вираженість взаємодії залежать від кількості й активності метаболічних ферментів. У таблиці 1 наведені лікарські засоби, які мають активні метаболіти і можуть використовуватися у ВІТ.

Певний вплив на такі взаємодії мають активація або пригнічення активності ферментів, вік, супутні хвороби та генетичні особливості систем біотрансформації. Більшість препаратів має первинний і вторинний метаболізм. Генетичні або екологічні чинники, які пригнічують або змінюють первинну біотрансформацію, можуть призвести до переважання вторинних або третинних шляхів метаболізму. Потенційну дію генетичних факторів можна простежити на добре вивченому прикладі швидких і повільних ацетиляторів. У людей



Таблиця 1. Приклади препаратів, які мають активні метаболіти і можуть застосовуватися в практиці ВІТ

Препарат	Метаболіт
Алопуринол	Алоксантин, оксипуринол
Амітриптилін	Нортириптилін
Амфетамін	Парагідроксиамфетамін
Карбамазепін	Карбамазепін-10-11-епоксид
Клоназепам	7-Аміноклоназепам
Кодеїн	Морфін, норкодеїн
Діазепам	N-диметилдіазепам, оксазепам, N-метилоразепам
Лідокаїн	Моноетилгліцинексилідид, гліцинексилідид
Меперидин (промедол)	Нормеперидин
Нітропрусид	Тіоціанат
Преднізон	Преднізолон
Новокаїнамід	N-ацетилновокаїнамід
Пропранолол	4-Гідроксипропранолол

різною є швидкість метаболізму таких препаратів, як гідралазин, новокаїнамід та ізоніазид. Повільні ацетилятори мають низьку активність печінкового ферменту N-ацетилтрансферази, тож у них час напівжиття ізоніазиду становить приблизно 100 годин. У групі швидких ацетиляторів він не перевищує 40 годин. Тому у пацієнтів із групи повільних ацетиляторів частіше розвивається ізоніазидова периферична полінейропатія та вищий ризик взаємодії ізоніазиду з такими препаратами, як фенітоїн і рифампіцин.

Система цитохрому

Ферментні системи окисного метаболізму виявляються практично в усіх живих організмів. Ці системи відіграють важливу роль у детоксикації будь-яких ендо- або екзогенних речовин. У ссавців такі ендогенні речовини, як жиророзчинні вітаміни, білірубін, тироксин і стероїди, піддаються окислювальній біотрансформації. У людини система цитохрому Р-450 (далі просто цитохром) – важлива і потужна система окислення. Найвищі концентрації цитохрому виявляються в ендоплазматичному ретикулумі або мікросомах гепатоцитів, нижчі – в ентероцитах тонкої кишки і ще нижчі – у позапечінкових тканинах (нирках, легенях і мозку). Система цитохрому Р-450 названа так, тому що при тривалому застосуванні фенобарбіталу в печінкових клітинах синтезується велика кількість пігменту червоного кольору. Коли згадані клітини піддавали дії окису вуглецю (чадного газу), цей гемовмісний пігмент поглинав світло довжиною хвилі 450 нм. Так з'явився термін «цитохром Р-450» (цито – оскільки він знаходиться в цитоплазмі, хром – колір, Р – пігмент і 450 – довжина хвилі світла, що поглинається). Наші знання про цю складну систему значно роз-

ширилися за останні 10 років, коли було виділено понад 450 генів, що кодують різні ізоформи цього ферменту у безлічі живих організмів, принаймні 50 таких генів виявлено у людини. Тільки близько 10 з цих 50 ізоформ ферменту суттєво впливають на метаболізм лікарських препаратів в організмі людини. На сьогодні використовуюється термін «цитохром», що відображає наявність системи таких ферментів. Арабські цифри після назви позначають сімейства ізоформ. Підродини позначають великими літерами, а окремі гени (або ферменти) – арабськими цифрами. Отже, цитохром 3А4 – основний фермент, що виявляється в печінці людини, – становить приблизно 30% від загальної кількості цитохромів в організмі. Цей фермент бере участь у метаболізмі приблизно половини всіх лікарських препаратів. Він називається так, оскільки належить до сімейства цитохромів 3, підродини А та кодується геном 4. Ферменти цієї групи відповідають за виникнення взаємодій практично в усіх випадках, коли це стосується індукції мікросомальних ферментів або їх інгібування.

Індукція мікросомальних ферментів печінки

Як уже говорилося, тривале застосування фенобарбіталу призводить до зміни пігментного метаболізму печінки. Багато інших лікарських препаратів, лікарських речовин і продуктів можуть підвищувати активність цитохрому Р-450 і, відповідно, змінювати час напівжиття ліки-об'єкта. Факторами, що здатні викликати клінічно значущі взаємодії, є куріння цигарок, хронічний алкоголізм, прийом рифампіцину та деяких протисудомних лікарських засобів (барбітуратів, фенітоїну, карбамазепіну). Швидкість розвитку й оборотність індукції ферментів залежать від індуктора та швидкості синтезу нових ферментів. Цей адаптаційний процес відносно повільний і може тривати від кількох днів до кількох місяців. Він також може прискорювати метаболізм самого індуктора – це аутоіндукція. Два препарати-індуктори широко застосовуються в практиці ВІТ – це рифампіцин і барбітурати. Індукція ферментів може призводити до більш виражених взаємодій із варфарином, циклоспорином, глюкокортикоїдами, кетоконазолом, теофіліном, хінідином, дигітоксидом і верапамілом, що потребує пильного спостереження за пацієнтом і частішої корекції доз препарату-об'єкта. Цитохром може також індукуватися протисудомними препаратами, рифампіцином, глюкокортикоїдами та деякими антибіотиками з групи макролідів. Це також може призводити до виникнення лікарських взаємодій.

Інгібування мікросомальних ферментів печінки

Інгібування ферментів групи цитохромів – це найчастіший механізм, відповідальний за



виникнення лікарських взаємодій у практиці ВІТ. Якщо речовина пригнічує цитохром, то вона змінює і метаболізм препарату-об'єкта. Цей ефект полягає в подовженні часу напівжиття ліків-об'єкта і, відповідно, підвищенні їхньої концентрації. Деякі інгібітори впливають відразу на кілька ізоформ ферментів. Це, наприклад, макролідний антибіотик еритроміцин. Для пригнічення відразу декількох ізоформ ферментів можуть знадобитися великі концентрації інгібітора. Флюконазол пригнічує активність цитохрому 2-9 в дозі 100 мг на день, але якщо дозу підвищити до 400 мг, то буде пригнічуватися активність цитохрому 3-4. Чим вища доза інгібітора, тим швидше настає його дія і тим більше вона виражена. Інгібування взагалі розвивається швидше, ніж індукція, зазвичай його можна зареєструвати вже через 24 години від моменту призначення інгібіторів. Час розвитку максимального пригнічення активності ферментів залежить як від самого інгібітора, так і від ліків-об'єкта. Оскільки ізоформи ферментів відрізняються за генами, залежно від навколишнього середовища, віку людини та наявних захворювань при впливі одного й того самого інгібітора ступінь пригнічення активності фермента у різних пацієнтів може варіювати. Приблизно 5% усіх жителів США мають генетичний дефіцит ізоформи цитохрому 2-6, який бере участь у метаболізмі β -блокаторів, нейролептиків і антидепресантів. У них не буває інгібування цієї форми ферменту хінідином, що спостерігається в інших представників популяції. Інгібування ізоформи 3A трапляється часто і виникає під впливом великої кількості препаратів, які часто застосовуються в практиці ВІТ (кетоназол, флюконазол, циклоспорин, ритонавір, дилтіазем, ніфедипін, нікардипін, флуоксетин, хінідин, верапаміл і еритроміцин). Це швидкооборотні інгібітори. Шлях введення лікарського препарату впливає на швидкість розвитку і вираженість пригнічення активності ферменту. Наприклад, якщо препарат вводиться внутрішньовенно, то взаємодія розвивається швидше.

Зміни виділення

Високополярні речовини або розчинні у воді метаболіти жиророзчинних речовин виділяються нирками, однак не можна забувати, що меншою мірою вони виділяються печінкою, а також із потом і грудним молоком. Водорозчинні речовини, що є у крові, можуть виділятися з сечею шляхом пасивної фільтрації, активної канальцевої секреції або шляхом блокади активної або, частіше, пасивної канальцевої реабсорбції.

Препарати, що знижують швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), зазвичай знижують фільтраційний тиск внаслідок або зменшення внутрішньосудинного об'єму або зниження артеріального тиску або судинного тонуусу ниркових артерій. Зниження ШКФ препаратом-об'єктом, зокрема фуросемідом, може, своєю чергою, обмежити

пасивну фільтрацію ліків-мішеней, приміром аміноглікозидів, що призводить до підвищення їхньої концентрації у крові. Водночас нефротоксичні препарати, скажімо, ті ж аміноглікозиди, можуть зменшувати кількість функціонуючих нефронів і знижувати ШКФ, що зумовлює накопичення в організмі інших препаратів, таких як дигоксин, які виводяться практично тільки нирками. Хоча це непряма взаємодія, вона має величезне значення для пацієнтів ВІТ, її можна уникнути шляхом ретельного підбору доз препаратів.

Багато органічних кислот, розчинних у воді, активно секретуються насамперед в проксимальній частині канальця. Активний енергозалежний транспорт органічних аніонів і катіонів – це унікальні системи. Інгібування цих специфічних систем лікарськими препаратами може зумовити накопичення препарату-мішені. Конкуренція за транспортні системи між ендogenousними (як от сечова кислота) й екзогенними речовинами (пеніцилінами, нестероїдними протизапальними препаратами, метотрексатом, сульфаніламидами та цефалоспоринами) може призвести до розвитку клінічно значущих лікарських взаємодій. Реабсорбція відфільтрованих і виділених лікарських препаратів відбувається в дистальній частині канальця й у збірних трубочках. На цей процес впливають зміни концентрації препаратів, об'ємна швидкість діурезу і рН сечі в порівнянні з таким для сироватки крові. При зміні рН сечі в дистальній частині канальців змінюється транспорт органічних основ і кислот. Ці іонізовані речовини не проходять через мембрану канальців нирок напям, що збільшує швидкість їхньої екскреції. Важливий і клінічно значущий приклад таких взаємодій – використання бікарбонату натрію для лугування сечі та прискорення виведення аспіріну або саліцилатів при отруєнні цими речовинами. Оскільки рН змінюється в логарифмічній залежності, при зростанні цього показника на одну одиницю ниркова екскреція прискорюється у десять разів. Аспірин також пригнічує реабсорбцію сечової кислоти, однак якщо його застосовувати спільно з пробенецидом, то аспірин ліквідує урикозуричний ефект останнього. Непрямі лікарські взаємодії можуть впливати на механізми як екскреції, так і реабсорбції. Літій реабсорбується у нирках разом із натрієм, за одним і тим же механізмом. При зменшенні внутрішньосудинного об'єму, наприклад при використанні тіазидових діуретиків, компенсаторно збільшується реабсорбція натрію та літію в проксимальних канальцях, що в деяких ситуаціях може спричинити накопичення в організмі токсичних кількостей літію.

ФАРМАКОДИНАМІЧНІ ЛІКАРСЬКІ ВЗАЄМОДІЇ

Фармакодинамічні лікарські взаємодії досліджені набагато гірше, ніж фармакокінетичні. Ці взаємодії розвиваються, коли одночасно призначаються



два лікарські препарати з суматійним або антагоністичним ефектом на клітинному, фізіологічному або фізико-хімічному рівні. Хоча цей тип взаємодій часто використовується в терапевтичних цілях, можуть бути і небажані результати.

Синергізм

Такий тип взаємодії виникає за участю клітинних рецепторів. Як приклад синергізму за участю одного клітинного рецептора можна навести одночасне застосування двох агоністів бензодіазепінових рецепторів, припустимо, мідазоламу і діазепаму. Ці два препарати є агоністами і посилюють ефекти один одного. Таким же чином одночасне використання такого препарату, як діазепам, разом із барбітуратами, приміром тіопенталом, призводить до посилення депресивної дії препаратів на центральну нервову систему (ЦНС). Фармакодинамічний механізм цього явища включає стимуляцію декількох видів рецепторів (бензодіазепінових і барбітурових), внаслідок якої проявляється загальний вплив цих рецепторів на хлоридні канали. Можливі й інші механізми. Для прикладу можна навести лікарську гіпоглікемію. Гіпоглікемічна дія інсуліну може значно посилюватися протидіабетичними засобами групи сульфонілсечовини. І хоча іноді такі взаємодії використовуються в терапевтичних цілях, вони здатні викликати серйозні небажані реакції. Комбінація теофіліну з β -агоністами, зокрема альбутеролом, має набагато сильнішу бронхолітичну дію, ніж ці препарати окремо, але водночас істотно збільшує ризик розвитку аритмії. Препарати, що змінюють мікрофлору кишечника, також можуть зумовлювати істотні побічні ефекти. Амфотерицин В, протигрибковий препарат, призводить до вираженої затримки натрію в організмі, що збільшує токсичність навіть терапевтичних доз дигоксину. Ці лікарські взаємодії трапляються так часто, що багато лікарів просто не звертають на них жодної уваги, проте ніколи не варто забувати про те, що розплата за таку легковажність може бути жорстокою.

Антагонізм лікарських засобів

Існує явище, протилежне фармакодинамічному синергізму, – фармакодинамічний антагонізм. Клінічних прикладів таких взаємодій безліч. Приміром, антагоніст бензодіазепінових рецепторів флумазеніл може дуже швидко зняти пригнічення ЦНС, викликане діазепамом. Таким же чином антагоніст опіоїдних рецепторів налоксон ліквідує дію морфіну. Конкуренція за специфічні рецептори залежить від часу напівжиття, афінітету та дози лікарських речовин. Нерецепторний антагонізм може виникати на різних рівнях. Гіпоглікемічний ефект препаратів із групи сульфонілсечовини можуть знівелювати тiazидові діуретики, що може призвести до небажаної гіперглікемії. Інший вид фармакодинамічних взаємодій включає зміну фізико-хімічних механізмів.

Зокрема, антибіотики групи аміноглікозидів нейтралізуються при змішуванні їх із пеніцилінами в одному шприці, залізо перетворюється в нерозчинну сполуку при додаванні дефероксаміну, а гепарин зв'язується з протаміном.

Фактори, що впливають на лікарські взаємодії

При вивченні лікарських взаємодій необхідно брати до уваги існування великої кількості факторів, що впливають на ці процеси. Це може бути час розвитку взаємодії, дози препаратів, тривалість їхньої дії, шлях введення та наявність активних метаболітів.

Час розвитку взаємодії

Знати час розвитку взаємодії означає уникнути її, розвівши в часі введення двох різних препаратів. Якщо визначити час максимальної взаємодії, то можна спостерігати за пацієнтом і запобігти розвитку небажаних явищ. Час, необхідний для розвитку взаємодії, може варіювати від декількох хвилин до декількох місяців. Чим коротший цей термін, тим більш імовірно, що цю взаємодію потрібно враховувати у ВІТ. Загалом, взаємодії, що виникають унаслідок зміни всмоктування або розподілу, розвиваються швидше, оскільки починаються ще до того, як ліки досягли своєї мішені. Коли взаємодії з'являються через конкурентне інгібування ферментів, часу теж потрібно небагато. З другого боку, інгібування ферментів може бути досить довгим процесом, якщо це відбувається в результаті синтезу інгібіторних білків. Взаємодії внаслідок зміни екскреції лікарського препарату більше залежать від часу напівжиття ліків, проте, як правило, вони виникають швидко. Фармакодинамічні взаємодії – одні з найшвидших, оскільки сумація або антагонізм розвиваються практично відразу ж після того, як агоніст або антагоніст потрапляє у кров. У більшості випадків час напівжиття ліків-об'єкта та провокуючого фактора дає змогу передбачити час розвитку взаємодії. Більшість препаратів досягає постійної концентрації в крові тільки після того, як пройде три-п'ять періодів напівжиття. Таким чином, речовини з коротким періодом напівжиття проявляють свої фармакокінетичні властивості швидше, ніж речовини з довгим періодом напівжиття. Наприклад, взаємодія між фенобарбіталом і фенітоїном розвивається не раніше, ніж через тиждень, оскільки обидва препарати мають тривалий період напіввиведення. А от теофілін, час напівжиття якого невеликий, зазвичай починає вступати у взаємодії протягом перших 48 годин після прийому.

Доза лікарських препаратів

Для розвитку деяких взаємодій потрібна певна доза лікарських засобів. Якщо препарат-об'єкт дається в дозі, близькій до вищої терапевтичної, навіть абсолютно мізерні дози препарату –



провокуючого фактора – можуть змінити дію цих речовин. З другого боку, якщо концентрація ліків-об'єкта близька до нижчої терапевтичної дози, то взаємодія розвинеться не так скоро або взагалі не виникне. Чим більша доза препарату, що викликає взаємодію, тим більше вона буде виражена. Наприклад, інгібування омепразолом активності діазепаму залежить від дози. Це також стосується циметидину, флюконазолу, ізоніазиду та верапамілу.

Метаболіти

Як уже говорилося, більшість препаратів, які використовуються в практиці ВІТ, має активні метаболіти, що також можуть залучатися у процеси лікарських взаємодій. Згадані взаємодії найчастіше бувають відстроченими. Час, необхідний для розвитку взаємодії, тим більший, чим менша швидкість утворення метаболіту. Приміром, метаболіти еритроміцину вступають у реакцію з теофіліном, але клінічні ознаки цієї взаємодії з'являються тільки через 2-3 дні.

Шлях введення

Шлях введення також може впливати на час і ступінь вираженості взаємодії. Якщо препарати застосовуються *per os*, то взаємодія зазвичай розвивається досить-таки повільно. А ось якщо їх вводять внутрішньовенно, та ще й вони мають високу біодоступність, то взаємодія виникає практично миттєво.

Послідовність призначення лікарських засобів також має певне значення при вивченні лікарських взаємодій. Якщо пацієнт уже приймає ліки – провокуючий фактор, то при призначенні ліків-об'єкта можливість взаємодії потрібно тримати в голові й після відміни першого препарату. Зокрема, якщо пацієнт постійно приймає циметидин, а йому призначають ще й варфарин, взаємодія не проявиться. Однак, як тільки скасують циметидин, потрібне збільшення дози варфарину, оскільки зникне потенціююча дія циметидину. Якщо ж спочатку хворий приймав варфарин, то призначення циметидину так уповільнить його метаболізм, що це проявиться клінічно.

Фактори ризику

Як відомо, групи пацієнтів, які отримують той чи інший лікарський препарат, неоднорідні, тому на розвиток лікарських взаємодій у таких групах можуть впливати відразу кілька факторів, як-от: вік, тяжкість захворювання, супутні захворювання, кількість прийнятих хворим лікарських препаратів і самі ці препарати.

Вік

Взаємодії частіше трапляються в так званих крайніх вікових групах, тобто у людей похилого віку та немовлят. Це можна пояснити особливостями метаболізму й екскреції ліків у згаданих вікових групах. Механізми біотрансформації у недоношених дітей недосконалі, а у людей похи-

лого віку ці процеси уповільнені, у них гірші нирковий кліренс, функція печінки та синтез білка. Також у пацієнтів похилого віку підвищений рН шлункового вмісту та сповільнена його евакуація. Їхня центральна нервова система більш чутлива до наркотиків і бензодіазепінів, а кишечник і сечовий міхур – до антихолінергічних препаратів. У таких пацієнтів також більше супутніх захворювань і більша кількість призначуваних медикаментів. У зв'язку з цим у старих і немовлят необхідне більш ретельне спостереження, щоб не пропустити розвиток небезпечних і небажаних лікарських взаємодій.

Супутні хвороби

Супутні захворювання також можуть впливати на розвиток лікарських взаємодій. Існують три основні види таких впливів.

1. Сама по собі хвороба може вплинути на розвиток взаємодії (безпосередня дія).

2. Хвороба може впливати на дозу та тривалість дії препарату.

3. Якщо препарат має кілька терапевтичних ефектів, то він може впливати відразу на кілька хвороб, а відповідно, змінювати дію інших препаратів (фармакологічна селективність).

Безпосередній ефект спостерігається тоді, коли препарат-об'єкт метаболізується в печінці до неактивних речовин, а препарат-фактор змінює активність печінкових ферментів. Унаслідок, якщо фермент інгібований, підвищується концентрація активного препарату-об'єкта в організмі, що може спричинити передозування. Проте якщо те ж саме відбувається у хворого з печінковою патологією, то дія препарату-фактора практично нівелюється. Такий тип взаємодії лікарських засобів трапляється дуже часто, і лікар повинен завжди мати її на увазі. На додаток, існують деякі хвороби, при яких вельми висока ймовірність розвитку лікарських взаємодій. І їх дуже багато – це судомні синдроми, хвороби серця, нирок, печінки, травного каналу, сполучної тканини, інфекційні та психічні захворювання, а також хронічні обструктивні хвороби легенів.

Поліпрагмація

Ризик розвитку небажаних лікарських взаємодій особливо високий при призначенні відразу кількох медикаментів. Якщо хворому призначено два препарати, то ймовірність розвитку взаємодії коливається від 3 до 5%, а якщо десять препаратів, то вона буде не менше 20%. Причиною може бути все – від простої хімічної реакції до складної взаємодії з декількох ступенів. Наприклад, якщо хворому, що приймає варфарин, призначили ципрофлоксацин або циметидин, це навряд чи призведе до появи клінічно значущої взаємодії. Якщо ж призначені всі три вищеперелічені препарати, то різко посилиться дія варфарину, а це загрожує кровотечами. Також підвищиться і концентрація ципрофлоксацину, який теж діє на метаболізм варфарину, результатом чого неодмінно буде передозування варфарином.



Терапевтична широта лікарського засобу

Імовірність розвитку небезпечної лікарської взаємодії більша, якщо препарат має невелику терапевтичну широту, тобто чим менший розкид від вищої терапевтичної до токсичної дози. Приклади таких препаратів: аміноглікозиди, дигоксин, циклоспорин, літій, фенітоїн, теофілін, варфарин і трициклічні антидепресанти. Якщо пацієнту необхідна вища терапевтична доза таких ліків, то лікар повинен бути особливо обережним із призначенням ліків-фактора. Якщо ж доза ліків-об'єкта низька, то нічого страшного, у принципі, трапитися не повинно. Існують також препарати, при незначній зміні дози яких можна отримати істотне посилення їхнього ефекту. Це, наприклад, стероїди, карбамазепін, хінідин, оральні контрацептиви та рифампіцин.

Пацієнт відділення інтенсивної терапії

До всього ж, у пацієнтів ВІТ ризик розвитку лікарських взаємодій особливо високий. Швидкі зміни в органах і системах хворого, що перебуває у критичному стані, впливають на всі процеси, що відбуваються з лікарським засобом в організмі. Нестабільність гемодинаміки, викликана, скажімо, шоком або сепсисом, зміни волемічного статусу, функції печінки, серця і нирок, а також білкового спектра плазми мають істотний вплив на обсяг розподілу лікарського препарату, кліренс, органну перфузію й особливо – функцію органів. Всмоктування в ШКТ у таких пацієнтів сповільнене через перерозподіл кровотоку та зміни моторики. Швидкість всмоктування при внутрішньом'язовому введенні може змінюватися через зниження периферичного кровотоку

та перфузії м'язів. Внутрішньовенному введенню препаратів віддають перевагу, однак і тут лікаря можуть підстерігати несподіванки у вигляді змін білкового спектру крові та концентрації глікопротеїну α -1. Штучна вентиляція легень із позитивним тиском у кінці видиху знижує печінковий кровотік і серцевий викид, що серйозно впливає на метаболізм препаратів у системі цитохрому Р-450. Тому потрібно мати на увазі, що ймовірність розвитку лікарських взаємодій у пацієнта ВІТ набагато вища, ніж у будь-якого іншого.

У таблиці 2 наведені небажані поєднання лікарських засобів. Користуючись нею, практичний лікар зможе знизити ймовірність розвитку несприятливих реакцій. Щоб уникнути розвитку негативних лікарських взаємодій, потрібно:

- знати механізми і час їхнього розвитку;
- бути обізнаним із фармакодинамічними властивостями та побічними діями лікарських засобів, розпізнавати небажані й токсичні реакції;
- проводити моніторинг концентрації препаратів у крові, якщо передбачається розвиток побічної дії або взаємодії;
- додавати препарати до вже призначених тільки у разі крайньої необхідності (особливо у людей похилого віку та пацієнтів у критичному стані);
- призначати медикаменти в найменшій ефективній дозі та відразу ж припиняти їх використання, якщо воно не дає ефекту;
- чітко реєструвати в історії хвороби всі призначення, навіть одноразові, а також фіксувати в ній усі незвичайні реакції;
- бажано мати комп'ютерну програму, яка враховує взаємодії лікарських засобів, особливо при поліпрагмазії;
- не забувати клінічну фармакологію.

Таблиця 2. Небажані поєднання лікарських засобів

Етап метаболізму лікарського препарату	Специфічні реакції	Механізм взаємодії	Фактор/об'єкт
Всмоктування	Запобігання всмоктуванню	Утворення комплексів або хелатів	<ul style="list-style-type: none"> • Антациди/дигоксин • Антациди/варфарин • Антациди/фенотіазини • Антациди/пропранолол • Іжа/фенітоїн • Сукральфат/фторхінолони
	Зниження всмоктування	Зміна рН шлункового вмісту, іонізації та дисоціації лікарських засобів.	<ul style="list-style-type: none"> • Антациди/циметидин • Антациди/ранітидин • Гістаміноблокатори/нетоконазол
	Зниження максимального всмоктування	Уповільнення моторики шлунка	<ul style="list-style-type: none"> • Опіати/парацетамол
	Збільшення максимального всмоктування	Прискорення моторики шлунка	<ul style="list-style-type: none"> • Церукал/парацетамол
Розподіл	Зміна зв'язування з білками плазми	Заміщення одного препарату іншим у зв'язках із білками плазми, збільшення вільної або незв'язаної фракції препарату в крові	<ul style="list-style-type: none"> • Лідокаїн/дитилін • Фенілбутазон/варфарин • Фенітоїн/саліцилати • Фенітоїн/вальпроєва кислота • Саліцилати/вальпроєва кислота • Вальпроєва кислота/діазепам
	Зміни розподілу	Конкуренція за тканинні рецептори та зниження обсягу розподілу	<ul style="list-style-type: none"> • Хінідин/дигоксин • Спіронолактон/дигоксин



Власне метаболізм	Прискорення метаболізму	Індукція ферментів	<ul style="list-style-type: none"> • Барбітурати/варфарин • Барбітурати/диготоксин • Барбітурати/фенітоїн • Барбітурати/кортизон • Барбітурати/теофілін • Карбамазепін/варфарин • Карбамазепін/фенітоїн • Фенітоїн/хінідин • Рифампіцин/варфарин • Рифампіцин/циклоспорин • Рифампіцин/глюкокортикоїди • Рифампіцин/кетоназол • Рифампіцин/метадон • Рифампіцин/фенітоїн • Рифампіцин/верапаміл
	Уповільнення метаболізму	Інгібування ксантиноксидази	<ul style="list-style-type: none"> • Алопуринол/азатиоприн • Левоміцетин/фенобарбітал • Левоміцетин/толбутамід
	Уповільнення метаболізму	Інгібування ферментів або зниження печінкового кровотоку	<ul style="list-style-type: none"> • Циметидин/теофілін • Циметидин/варфарин • Циметидин/діазепам • Циметидин/пароксетин • Ципрофлоксацин/теофілін • Дилтіазем/циклоспорин • Еритроміцин/карбамазепін • Еритроміцин/теофілін • Етанол/фенобарбітал • Метопролол/лідоканін • Кетоназол/цизаприд • Кетоназол/мідазолам • Метронідазол/варфарин • Нікардипін/циклоспорин • Пропранолол/лідоканін • Пропранолол/теофілін • Пропоксифен/доксепін • Пропоксифен/фенітоїн • Ранітидин/теофілін
Екскреція	Прискорення екскреції, запобігання реабсорбції	Окислення сечі, виведення іонів або органічних лугів	<ul style="list-style-type: none"> • Хлорид амонію/амітриптилін • Хлорид амонію/амілорид • Хлорид амонію/циметидин
	Зниження екскреції	Зниження швидкості клубочкової фільтрації	<ul style="list-style-type: none"> • Фуросемід/гентаміцин
		Вплив на механізми ниркового кліренсу	<ul style="list-style-type: none"> • Тіазиди/літій • Пробенецид/метотрексат • Пробенецид/пеніцилін • Саліцилати/метотрексат • Циметидин/новокаїнамід • Ранітидин/новокаїнамід • Хінідин/дигоксин
Фармакодинаміка	Лікарський синергізм	Неспецифічне потенціювання на клітинному рівні	<ul style="list-style-type: none"> • Етанол/барбітурати • Амфотерицин В/діуретики • Аміноглікозиди/панкуроній • Аміноглікозиди/петльові діуретики • Барбітурати/бензодіазепіни • Декстрини/гепарин • Верапаміл/пропранолол • Літій/дитилін
		Агоніст на рівні одного й того ж рецептора	<ul style="list-style-type: none"> • Морфін/промедол • Діазепам/клоназепам
	Лікарський антагонізм	Неспецифічний антагонізм на клітинному рівні	<ul style="list-style-type: none"> • Вітамін К/варфарин • Тіазидові діуретики/толбутамід • Кортизол/толбутамід
		Антагоніст на рівні рецептора та синапсу	<ul style="list-style-type: none"> • Флумазеніл/бензодіазепіни • Налоксон/морфін • Фізостигмін/атропін • Пропранолол/норадреналін
	Фізико-хімічні комплекси	Нейтралізація або утворення хелатів	<ul style="list-style-type: none"> • Дефероксамін/залізо • Протамін/гепарин